

**PCT**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION  
International Bureau

## INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

<b>(51) International Patent Classification <sup>6</sup> :</b> <b>C07D 499/86, A61K 31/43</b>	<b>A1</b>	<b>(11) International Publication Number:</b> <b>WO 95/12601</b> <b>(43) International Publication Date:</b> 11 May 1995 (11.05.95)
<b>(21) International Application Number:</b> PCT/JP94/01855 <b>(22) International Filing Date:</b> 2 November 1994 (02.11.94)  <b>(30) Priority Data:</b> 93118016.0 6 November 1993 (06.11.93) EP <b>(34) Countries for which the regional or international application was filed:</b> AT et al.  <b>(71) Applicant (for all designated States except US):</b> TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. [JP/JP]; 27, Kandanishikicho 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101 (JP).  <b>(72) Inventor; and</b> <b>(75) Inventor/Applicant (for US only):</b> TRICKES, Georg [DE/DE]; Schoenastrasse 26, D-79540 Loerrach (DE).  <b>(74) Agents:</b> HAGINO, Taira et al.; Eikoh Patent Office, ARK Mori Building, 28th floor, 12-32, Akasaka 1-chome, Minato-ku, Tokyo 107 (JP).		<b>(81) Designated States:</b> AU, CA, JP, KR, US, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  <b>Published</b> <i>With international search report.</i>
<b>(54) Title:</b> CRYSTALLINE PENICILLIN DERIVATIVE, AND ITS PRODUCTION AND USE  <b>(57) Abstract</b>  Crystalline sodium 2 $\alpha$ -methyl-2 $\beta$ -(1,2,3-triazol-1-yl)-methylpenam-3 $\alpha$ -carboxylate-1,1-dioxide monohydrate (crystalline tazobactam sodium monohydrate) obtainable by adding to a concentrated aqueous solution of sodium 2 $\alpha$ -methyl-2 $\beta$ -(1,2,3-triazol-1-yl)-methylpenam-3 $\alpha$ -carboxylate-1,1-dioxide (tazobactam sodium) a solvent selected from acetone and ethanol in an amount corresponding to a solvent to water ratio of between about 95:5 and 99:1 v/v and crystallizing the desired product from the solvent mixture. The crystalline tazobactam sodium monohydrate exhibits a high $\beta$ -lactamase inhibitory activity in combination with $\beta$ -lactam antibiotics.		

BEST AVAILABLE COPY

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-505645

(43) 公表日 平成8年(1996)6月18日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 499/86			
A 6 1 K 31/43	A D Z	9454-4 C	
C 0 7 D 499/87			
499/897		7602-4 C	
			C 0 7 D 499/00 A
			審査請求 未請求 予備審査請求 未請求(全 23 頁)
(21) 出願番号	特願平7-513124		
(86) (22) 出願日	平成6年(1994)11月2日		
(85) 翻訳文提出日	平成7年(1995)6月30日		
(86) 国際出願番号	P C T / J P 9 4 / 0 1 8 5 5		
(87) 国際公開番号	W O 9 5 / 1 2 6 0 1		
(87) 国際公開日	平成7年(1995)5月11日		
(31) 優先権主張番号	9 3 1 1 8 0 1 6 . 0		
(32) 優先日	1993年11月6日		
(33) 優先権主張国	欧州特許機構 (E P)		
(81) 指定国	E P (A T , B E , C H , D E , D K , E S , F R , G B , G R , I E , I T , L U , M C , N L , P T , S E ) , A U , C A , J P , K R , U S		
(71) 出願人	大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1丁目27番地		
(72) 発明者	トリックス, ゲオルグ ドイツ連邦共和国 レーラッハ、ショーエ ナオシュトラーク 26		
(74) 代理人	弁理士 萩野 平 (外3名)		

(54) 【発明の名称】 結晶性ベニシリン誘導体並びにその製造及び使用

## (57) 【要約】

ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ - (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド (タゾバクタムナトリウム) の濃縮水溶液に、アセトン及びエタノールから選択される溶媒を溶媒:水比が約 9.5 : 5 (v/v) ~ 約 9.9 : 1 (v/v) となる量で添加し、得られた溶媒混合物から所望の生成物を結晶化することにより得ることのできる結晶性ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ - (1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド-水和物 (結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物)。結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物は、 $\beta$ -ラクタム抗生物質との併用において高い  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害活性を示す。

## 【特許請求の範囲】

1. 結晶性ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド-水和物 (結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物)。

2. 第3図に示すX線回折図により特徴付けられる結晶性ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド-水和物 (結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物)。

3. ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド (タゾバクタムナトリウム) の濃縮水溶液に、アセトン及びエタノールから選択される溶媒を溶媒：水比が約95：5 (v/v) ~ 約99：1 (v/v) となる量で添加し、得られた溶媒混合物から所望の生成物を結晶化することにより得られる請求項1又は2に記載の結晶性ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド-水和物 (結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物)。

4. ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド (タゾバクタムナトリウム) の濃縮水溶液に、アセトン及びエタノールから選択される溶媒を溶媒：水比が約95：5 (v/v) ~ 約99：1 (v/v) となる量で添加し、得られた溶媒混合物から所望の生成物を結晶化することを特徴とする結晶性ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド-水和物 (結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物) の製造方法。

5. 前記濃縮水溶液の含水量が、存在するタゾバクタム相当物 1 g

当たりの水の量が約0.1~0.4 g 以下である請求項4に記載の製造方法。

6. 前記濃縮水溶液の含水量が、存在するタゾバクタム相当物 1 g 当たりの水の量が約0.25~0.35 g である請求項5に記載の製造方法。

7. アセトン又はエタノール：水比が約96：4～98：2（v/v）の範囲である請求項4～6のいずれか1項に記載の製造方法。

8. 上記比が約97：3（v/v）である請求項7に記載の製造方法。

9. 前記溶媒がアセトンである請求項4～8のいずれか1項に記載の製造方法。

10. 前記アセトンを3分割容積で室温で添加し、第一容積が総アセトン容積の約23～27%であり、第二容積が総アセトン容積の約24～28%であり、第三容積が総アセトン容積の約46～52%である請求項9に記載の製造方法。

11. 第一容積が総アセトン容積の約24～25%であり、第二容積が総アセトン容積の約26～27%であり、第三容積が総アセトン容積の約48～50%である請求項10に記載の製造方法。

12. アセトン総添加量の約1～4%（v/v）のメタノールを、アセトンの前記第一容積とともに添加する請求項10又は11に記載の製造方法。

13. 請求項1又は2に記載の化合物を含有するβ-ラクタマーゼ阻害剤。

14. 請求項13記載のβ-ラクタマーゼ阻害剤にβ-ラクタム抗生物質を含有する薬剤。

15. β-ラクタム抗生物質としてペニシリン類又はセファロスポリン類を含有する請求項14に記載の薬剤。

16. アンピシリン、アモキシシリン、ヘタシリン、シクラシリン、メシリナム、カルベニシリン、スルベニシリン、チカルシリン、ピペラシリン、アパルシリン、メズロシリン、アスポキシシリン、

タランピシリン、バカンピシリン、レナンピシリン、ピブメシリナム、バクメシリナム、カリンダシリン、カルフェシリン、セファロチン、セファロリジン、セファロジン、セファピリン、セファセトリル、セフテゾール、セファマンドール、セフォチアム、セフロキシム、セフォタキシム、セフチゾキシム、セフメノキシム、セフトリアキソン、セフゾナム、セフトジジム、セフォペラゾン、セフピミゾール、セフピラミド、セフスロジン、セフォキシチン、セフメタゾール、ラタモキセフ、セフォテタン、セフブペラゾン、セフミノクス、フロモキセフ、セ

ファログリシン、セファレキシン、セフラジン、セファトリジン、セファクロル、セフロキサジン、セファドロキシル、セフプロジル、セフロキシム・アキセチル、セフォチアム・ヘキセチル、セフィキシム、セフテラム・ピボキシル、セフボドキシム・プロキセチル、セフチブテン、セフェタメト・ピボキシル、セフジニル、セフカメート・ピボキシル、(6R, 7R) - 7 - [ (Z) - 2 - (2 - アミノ - 4 - チアゾリル) - 2 - (メトキシイミノ) - アセトアミド] - 3 - (アジドメチル) - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザビシクロ [4. 2. 0] オクター - 2 - エン - 2 - カルボン酸又は (E) - 2 - (イソプトキシカルボニル) - 2 - ペンテニル (6R, 7R) - 7 - [ (Z) - 2 - (2 - アミノ - 4 - チアゾリル) - 2 - (メトキシイミノ) アセトアミド] - 3 - (アジドメチル) - 8 - オキソ - 5 - チア - 1 - アザビシクロ [4. 2. 0] オクター - 2 - エン - 2 - カルボキシレートを含む請求項15に記載の薬剤。

17. アンピシリン、アモキシシリン、カルベニシリン、スルベニシリン、チカルシリン、ピペラシリン、アパルシリン、メズロシリン、アスポキシシリン、バカンピシリン、セファロチン、セファロリジン、セファゾリン、セファマンドール、セフォチアム、セフロキシム、セフォタキシム、セフチゾキシム、セフメノキシム、セフトリアキソン、セフゾナム、セフタジジム、セフォペラゾン、セファレキシン、セファクロル、セフロキシム、セフォチアム・ヘキ

セチル、セフィキシム又はセフテラム・ピボキシルを含む請求項16に記載の薬剤。

18. 結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物： $\beta$ -ラクタム抗生物質重量比が1:10～10:1である請求項14～17のいずれか1項に記載の薬剤。

19. 結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物： $\beta$ -ラクタム抗生物質重量比が1:9～3:4である請求項18に記載の薬剤。

20. 結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物： $\beta$ -ラクタム抗生物質重量比が1:8～1:1である請求項18に記載の薬剤。

21. 抗菌薬療法における同時投与、分離投与又は連続投与用組み合わせ製剤としての請求項14～20のいずれか1項に記載の薬剤。

## 【発明の詳細な説明】

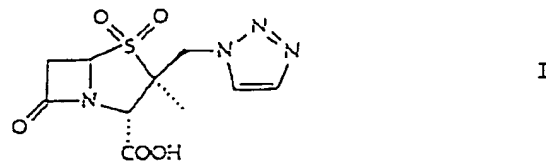
結晶性ペニシリン誘導体並びにその製造及び使用

技術分野

本発明は、新規な結晶性ペニシリン誘導体である結晶性2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸-1, 1-ジオキシド並びにその製造及び医薬における使用に関する。

背景技術

EPOS 97446にはある種のペニシリン誘導体が開示され；  
特に、下式



で表される2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボン酸-1, 1-ジオキシド（以下、「タゾバクタム」と称する）及びその薬学的に許容される塩、とりわけナトリウム塩、が公知の $\beta$ -ラクタム抗生物質との組み合わせにおいて $\beta$ -ラクタマーゼ阻害として有用である、即ち、 $\beta$ -ラクタム抗生物質の抗菌活性を増加すると報告されている。

しかしながら、現在まで、タゾバクタムナトリウムは、非晶状態でのみ固形物、例えば、凍結乾燥物として得られていた。このような固形物は吸湿性であり、安定性に劣り、精製には困難な操作、例えば、凍結乾燥操作が要求される。

したがって、これら全ての欠点を克服するタゾバクタムナトリウムの結晶性改良物が必要とされている。

生成物を結晶化する最初の試みでは、要求された結果が得られなかった：タゾバクタムナトリウムの水への溶解度が高いため、生成物が水性媒体から結晶化することは期待できなかった。この仮定は、濃縮タゾバクタムナトリウム水溶液がメタノールによっては、生成物のその溶媒への溶解度に起因して結晶化できないという知見によって支持され；さらには、溶媒としてメチルエチルケトン／水9

5 : 5 (v / v) を用いる試み及び酢酸エチル / 水 9 5 : 5 (v / v) を用いる試みは、結晶化することなく相分離を生じて失敗した。したがって、水の非存在下での結晶化が試みられた：公知の方法に基づき、タゾバクタムをメタノールに懸濁し、1 当量のナトリウム 2-エチルヘキサノエートの酢酸エチル溶液を添加した。結晶化させるために、得られた溶液に極性がより小さい溶媒を添加した。次の溶媒を調査した：トルエン、t-ブチルメチルエーテル、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、i-プロパノール及び酢酸エチル。全ての場合において、非晶物質が分離され、それらは極めて吸湿性が高く且つ水と溶媒残留物を含有していた。

#### 発明の開示

しかしながら、予想に反して、驚くべきことに、タゾバクタムナトリウムの結晶性改良物、即ち、結晶性ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド-水和物（結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物）が、水と、有機溶媒であるアセトン及びエタノールのうちのひとつとの間のバランスを注意深くとることを含む特定の方法により水性媒体から調製できることが分かった。即ち、本発明による結晶性ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド-水和物（結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物）の製造方法は、ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド（タゾバクタムナトリウ

ム）の濃縮水溶液に、アセトン及びエタノールから選択される溶媒を溶媒：水比が約 9 5 : 5 (v / v) ~ 約 9 9 : 1 (v / v) となる量で添加し、得られた溶媒混合物から所望の生成物を結晶化することを特徴とする。

タゾバクタムナトリウムは、例えば、E P O S 9 7 4 4 6 に記載の方法に準じて得ることができる。

この結晶化法に使用されるタゾバクタムナトリウムの濃縮水溶液は、存在するタゾバクタム相当物 1 g 当たりの水の量が約 0. 1 ~ 0. 4 g、好ましくは約 0

、25～0.35 g でなければならない。

アセトン又はエタノール：水比は、臨界的である。比が9：1（v/v）では、 $-20^{\circ}\text{C}$ でさえ生成物を結晶化できない。結晶化に適当な比は、約95：5～99：1（v/v）である。好ましい比は約96：4～98：2であり、特に好ましくは約97：3である。結晶化は、約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $+30^{\circ}\text{C}$ の温度、より好ましくは $+5^{\circ}\text{C}$ ～室温の温度で、約1～30時間実施するのが好ましい。

最も好ましい溶媒は、アセトンである。上記推奨されるアセトン：水比での量でアセトンを一度に添加することができ、得られた混合物を十分な時間、例えば約10～30時間放置して結晶化する。

しかしながら、好ましくは、添加されるアセトンを3容積に分割し、それらを、ほぼ室温で濃縮タゾバクタム水溶液に順次添加する。第一容積は総アセトン容積の約23～27%であり、第二容積は総アセトン容積の約24～28%であり、第三容積は総アセトン容積の約46～52%である。好ましくは、第一容積は総アセトン容積の約24～25%であり、第二容積は総アセトン容積の約26～27%であり、第三容積は総アセトン容積の約48～50%である。第一容積は、小容積のメタノールとともに添加して第二容積の添加まで結晶化を延期させるようにするのが好ましい。このために、第一容積のアセトンに添加されるメタノールは、添加される総アセトンの約1～4%（v/v）が好ましい。第二容積のアセトンにより結晶化が開始し、この結晶化は、容器の壁をこするか、少量のタゾバ

クタムナトリウム一水和物の結晶を結晶種として加えることにより促進できる。第三容積のアセトンを添加後の結晶収率は、混合物を、例えば、約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $+10^{\circ}\text{C}$ の範囲の温度に冷却することにより向上することができる。

一般的に、タゾバクタムナトリウム一水和物の結晶は、形成後放置して十分な時間、例えば、約1～30時間溶媒と平衡化し、その後、常法、例えば、濾過により分離し、アセトンで洗浄し、そしてわずかに温度を上昇して、例えば、約 $+25^{\circ}\text{C}$ ～ $+40^{\circ}\text{C}$ で、好ましくは減圧下で乾燥させる。

生成物の望ましくない分解は、室温以下で結晶化し、上記した温度及び圧力で



乾燥させることにより回避される。

結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物は新規な化合物であり、上記した公知の凍結乾燥物と比較して、吸湿性がなく、かなり保存安定性がよい。

結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物の非吸湿性は以下の測定方法で評価され、その結果は、熱重量測定法による吸水率を表す第1図及び第2図により示されている。第1図は、凍結乾燥物は相対湿度を60%まで増加すると自重の20%まで連続的に水を吸収することを示している。これに対して、第2図は、結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物は、相対湿度60%までは水と結合しないことを示している。これより相対湿度が高いと、塩は水で溶解した。

測定方法：

本測定は、例えば、医薬品研究、第21巻、第1号、110～125頁（1990）に記載の方法に準じて実施した。

#### 1. 乾燥後測定

物質（EPOS97446によるタゾバクタムNa塩凍結乾燥物又は本発明による結晶性タゾバクタムNa塩一水和物）を恒量になるまで濃硫酸で乾燥後、規定の相対湿度の空气中で恒量となるまで調整し、その後、重量変化を算出した。

#### 2. 直接測定

物質を規定の相対湿度の空气中で恒量となるまでコンディショニングし、重量変化を算出した。

凍結乾燥物と比較して結晶性塩がより安定であることは、以下のように明らかとなった。

結晶性塩の入った250mgアンプルと凍結乾燥物が入った250mgアンプルを、種々の温度で14日間保存後比較した。組成の基準は、分解生成物（2S, 3S）—2—アミノ—3—メチル—3—スルフィノ—4—（1H—1, 2, 3—トリアゾール—1—イル）—酪酸の百分率である（HPLC、即ち、高圧液体クロマトグラフィーで測定）。表示の条件で14日間保存後の百分率を、下表に示す。

	開始	5 °C	30 °C	40°C	50°C	55°C	60°C	65°C
凍結乾燥物	0.1	0.3	0.3	約0.4		約0.5		約1.5
結晶性塩	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2		0.3	

結晶性タゾバクタムナトリウムの $\beta$ -ラクタマーゼ阻害作用は、EPOS 97 446による凍結乾燥物と一致し；結晶性塩がより安定性に優れていることから、薬理学的活性が凍結乾燥物よりも優れている。

結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物は、経口又は非経口薬、好ましくは非経口薬の $\beta$ -ラクタム抗生物質と併用して使用するのが好ましい。

本発明の組成物は、経口投与用錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、トローチ、液剤、懸濁剤等及び静脈内、皮下又は筋肉内注射用水性、懸濁又は水溶性製剤とすることができる。

製剤に有用な担体は、ゼラチン、乳糖、でんぷん、ステアリン酸マグネシウム、タルク、植物油、動物油、ポリアルキレングリコール等の一般的に使用される薬学的に許容される非毒性担体である。担体は、希釈剤、結合剤、緩衝剤、防腐剤、艶だし剤、崩壊剤、コーティング剤等の他の添加剤とともに使用できる。

また、製剤は、結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物を別個のアンブルに入れ、後で別個のアンブルに入れた水性媒体に溶解するように提供することもできる。結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物は、以下で記載するような $\beta$ -ラクタム抗生物質と混合できる。即ち、結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物は、ヒト及び他の哺乳動物の感染症に使用できる。

本発明の化合物、即ち、結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物は、本発明に準じて、 $\beta$ -ラクタム抗生物質、即ち、 $\beta$ -ラクタム環を有する抗生物質、例えば、アンピシリン、アモキシシリン、ヘタシリン、シクラシリン、メシリナム、カルベニシリン、スルベニシリン、チカルシリン、ピペラシリン、アパルシリン、メズロシリン、アスポキシシリン、タランピシリン、バカンピシリン、レナンピシリン、ピブメシリナム、バクメシリナム、カリンダシリン又はカルフェシリン等のペニシリン類、好ましくは、アンピシリン、アモキシシリン、カルベニシ

リン、スルベニシリン、チカルシリン、ピペラシリン、アパルシリン、メズロシリン、アスポキシシリン又はバカンピシリン並びにセファロチン、セファロリジン、セファゾリン、セファピリン、セファセトリル、セフテゾール、セファマンドール、セフォチアム、セフロキシム、セフォタキシム、セフチゾキシム、セフメノキシム、セフトリアキソン、セフゾナム、セフトジジム、セフォペラゾン、セフピミゾール、セフピラミド、セフスロジン、セフォキシチン、セフメタゾール、ラタモキシセフ、セフォテタン、セフブペラゾン、セフミノクス、フロモキシセフ、セファログリシン、セファレキシシン、セフラジン、セファトリジン、セファクロル、セフロキサジン、セファドロキシシル、セフプロジル、セフロキシム・アキセチル、セフォチアム・ヘキセチル、セフィキシム、セフテラム・ピボキシシル、セフポドキシム・プロキセチル、セフチブテン、セフェタメト・ピボキシシル、セフジニル、セフカメイト・ピボキシシル、(6 R, 7 R) — 7 — [ (Z) — 2 — (2 — アミノ — 4 — チアゾリル) — 2 — (メトキシイミノ) アセトアミド] — 3 —

(アジドメチル) — 8 — オキソ — 5 — チア — 1 — アザビシクロ [4. 2. 0] オクタ — 2 — エン — 2 — カルボン酸又は (E) — 2 — (イソブトキシカルボニル) — 2 — ペンテニル (6 R, 7 R) — 7 — [ (Z) — 2 — (2 — アミノ — 4 — チアゾリル) — 2 — (メトキシイミノ) アセトアミド] — 3 — (アジドメチル) — 8 — オキソ — 5 — チア — 1 — アザビシクロ [4. 2. 0] オクタ — 2 — エン — 2 — カルボキシレート等のセファロスポリン類、好ましくはセファロチン、セファロリジン、セファゾリン、セファマンドール、セフォチアム、セフロキシム、セフォタキシム、セフチゾキシム、セフメノキシム、セフトリアキソン、セフゾナム、セフトジジム、セフォペラゾン、セファレキシシン、セファクロル、セフロキシム、セフォチアム・ヘキセチル、セフィキシム又はセフテラム・ピボキシシルを含有する抗生物質と組み合わせて疾患の抑制や予防、とりわけ  $\beta$  — ラクタマーゼ産生病原菌の抑制に使用できる。この際、結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物は、 $\beta$  — ラクタム抗生物質の投与又は摂取の前、同時又は後に投与できる。結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物を、 $\beta$  — ラクタム抗生物質と同時に投与する

場合には、この目的のために特別組み合わせて投与してもよいし、結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物と $\beta$ -ラクタム抗生物質とを含有する配合剤の形態で投与してもよく；このような配合剤も本発明の目的である。

結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物の投与量は、広範に変えることができ、個々の要件及び抑制すべき $\beta$ -ラクタマーゼ産生病原菌についての各々の場合に合わせることは勿論である。典型的には、 $\beta$ -ラクタム抗生物質約0.25～3 g/成人/日及び結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物約0.5～2 g/日/成人から選択する。結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物： $\beta$ -ラクタム抗生物質重量比は、約1：10～約10：1、好ましくは約1：9～約3：4の範囲であり、より好ましくは1：8～1：1である。

結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物を含有する薬剤、さらに

は、上記薬剤の製造方法も本発明の目的である。この薬剤の製造方法は、結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物と、必要に応じて治療に有効な一種以上の他の物質とを、配合製剤とすることを特徴としている。これに関連して、本発明の目的でもある上記した配合剤を参照されたい。特に、結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物と上記 $\beta$ -ラクタム抗生物質とを含有する配合剤は、本発明の目的である。このような組み合わせは、 $\beta$ -ラクタマーゼ産生病原菌の抑制に適当である。

#### 図面の簡単な説明

第1図は、タゾバクタムNa塩凍結乾燥物の吸着等温線であり；

第2図は、結晶性タゾバクタムNa塩一水和物の吸着等温線であり；

第3-1図及び第3-2図は、結晶性タゾバクタムNa塩一水和物のX線回折図及びその走査データである。

#### 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を実施例によりさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

#### 実施例 1

機械攪拌機、温度計、pH測定装置、500ml滴下漏斗及び冷却浴を備えた

4500ml 4つ口容器内で、EPOS97446に記載の方法に準じて得たタゾバクタム360.3g(1.2モル)を、水720mlに懸濁した。得られた懸濁液を氷浴で5℃に冷却し、1N炭酸水素ナトリウム水溶液1200mlを2時間かけて添加して処理した。pHを4.5に調整した。無色透明溶液が得られた。攪拌を30分間継続し、pHを確認し、4.5に調整した。ロータリーエバポレータを用いて減圧濃縮(浴温:最大35℃)して、水約123gを含有する粘稠油を得た。水の量は、重量差で求めた。

粘稠液を、室温で、メタノール72ml及びアセトン1000mlで順次希釈した。得られた透明溶液を、機械攪拌機と温度計を備えた6000ml 4つ口容器に移し、アセトン1080mlで希釈

した。溶液が濁り状態となり、少量の種結晶を添加した。混合物を室温で一晩攪拌したところ、白色懸濁液が形成された。この懸濁液を、アセトン2000mlで3時間かけて希釈し、5℃まで徐々に冷却し、この温度で4時間攪拌した。得られた結晶を、ガラス漏斗により真空濾過して採取し、アセトン400mlで何回かに分けて洗浄し、30℃で水流減圧下オープン乾燥して恒量とした。収量: 白色結晶としてナトリウム2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボキシレート-1,1-ジオキシド-水和物361.4g(88.5%)。

X線回折図: 第3-1図及び第3-2図参照

元素分析:	理論値(%)	実測値(%)
C	35.30	35.35
H	3.85	4.17
N	16.46	16.27
S	9.42	9.42
Na	6.76	6.83
水	5.29	5.47

#### 実施例2

機械攪拌機、温度計、pH測定装置、50mlビュレット及び冷却浴を備えた500mlフラスコ内で、EPOS97446に記載の方法に準じて得たタゾバ

クタム30.0g(100ミリモル)を、水43.0mlに懸濁した。得られた懸濁液を、1N炭酸水素ナトリウム水溶液96.9mlで10分間処理した。pHを4.5に調整した。無色透明溶液が得られた。攪拌を30分間継続し、pHを確認し、4.5に調整した。ロータリーエバポレータを用いて減圧濃縮(浴温:最大30℃)して、水9.1gを含有する粘稠油を得た。水の量は、重量差で求めた。

濃縮液を、室温で、アセトン340mlで希釈した。最初2相が形成され;攪拌によって、白色懸濁液が徐々に形成された。これを室温で21時間攪拌し、ガラスフィルターで濾過した。得られた結

晶を、アセトン50mlで洗浄し、30℃で水流減圧下オープン乾燥して恒量とした。収量:白色結晶としてナトリウム2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボキシレート-1,1-ジオキシド-水和物27.9g(82%)。

X線回折図:実施例1と同一(第3-1図及び第3-2図)

元素分析:	理論値(%)	実測値(%)
C	35.30	35.09
H	3.85	3.86
N	16.46	16.59
S	9.42	9.37
Na	6.76	6.85
水	5.29	5.03

H-NMRスペクトル  $\delta$ : 1.23 (s, 3H)、3.10~3.49 (dd, 2H)、3.34 (H<sub>2</sub>O)、3.89 (s, H)、4.92 (d, 1H)、5.00~5.30 (q, 2H)、7.76 (d, 1H)、7.99 (d, 1H)

相対湿度60%までの吸湿性:なし(第2図参照)

### 実施例3

機械攪拌機、温度計、pH測定装置、滴下漏斗及び冷却浴を備えた200ml 4つ口容器内で、EPOS97446に記載の方法に準じて得たタゾバクタム1

0.0 g (33.3ミリモル)を、水43mlに懸濁した。得られた懸濁液を氷浴で5℃に冷却し、1N炭酸水素ナトリウム水溶液32mlを2時間かけて添加して処理した。pHを4.4に調整した。無色透明溶液が形成された。攪拌を30分間継続し、pHを確認し、4.5に調整した。ロータリーエバポレータを用いて減圧濃縮（浴温：最大35℃）して、水2.8gを含有する粘稠油（13.5g）を得た。水の量は、重量差で求めた。

粘稠油を、室温で、水2.2ml及びエタノール120mlにより3時間で希釈した。生成物は、ゆっくりと結晶化した。懸濁液を

一晩攪拌した。得られた結晶を、ガラス漏斗により真空濾過して採取し、エタノール10mlで洗浄し、40℃で水流減圧下オープン乾燥して恒量とした。収量：白色結晶としてナトリウム2 $\alpha$ -メチル-2 $\beta$ -(1,2,3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3 $\alpha$ -カルボキシレート-1,1-ジオキシド-水和物7.0g(61.7%)。

X線回折図：実施例1と同一（第3-1図及び第3-2図）

元素分析：	理論値 (%)	実測値 (%)
C	35.30	35.03
H	3.85	3.64
N	16.46	16.44
S	9.42	9.38
Na	6.76	6.85
水	5.29	5.54

本発明の抗菌配合剤の調製例を以下に示す。

#### 調製例1

アンピシリン	200mg
結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物	200mg
ラクトース	100mg
結晶性セルロース	57mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg

合計 560mg  
(1カプセル当たりの量)

上記成分を上記の割合で配合してカプセルとする。

調製例 2

アモキシシリン	100mg
結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物	70mg
ラクトース	330mg
コーンスターチ	490mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10mg

合計 1000mg  
(1投与量当たりの量)

上記成分を上記の割合で配合して顆粒剤とする。

調製例 3

バカンピシリン	70mg
結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物	70mg
ラクトース	33mg
結晶性セルロース	15mg
ステアリン酸マグネシウム	3mg
タルク	4mg
コーンスターチ	15mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10mg

合計 220mg  
(錠剤1個当たりの量)

上記成分を上記の割合で配合して錠剤とする。

調製例 4

結晶性タゾバクタムナトリウム一水和物	120mg
ヒドロキシプロピルセルロース	3mg
コーンスターチ	25mg



ステアリン酸マグネシウム	2 m g
--------------	-------

合計	1 5 0 m g
----	-----------

(錠剤 1 個当たりの量)

上記成分を上記の割合で配合して錠剤とする。

#### 調製例 5

静脈内投与用乾燥アンプルの製造：

結晶性ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド-水和物 0.5 g と結晶性セフトリアキソン 1 g を常法により調製してアンプルに充填する。投与前に、物質混合物を、生理食塩水 4 m l に溶解する。

所望であれば、2 種の活性成分を、2 個の異なるアンプルに別個に充填できる。

。

#### 調製例 6

静脈内投与用乾燥アンプルの製造：

結晶性ナトリウム 2  $\alpha$ -メチル-2  $\beta$ -(1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-メチルペナム-3  $\alpha$ -カルボキシレート-1, 1-ジオキシド-水和物 0.5 g と結晶性ピペラシリン 2 g を常法により調製してアンプルに充填する。投与前に、物質混合物を、生理食塩水 4 m l に溶解する。

所望であれば、2 種の活性成分を、2 個の異なるアンプルに別個に充填できる。

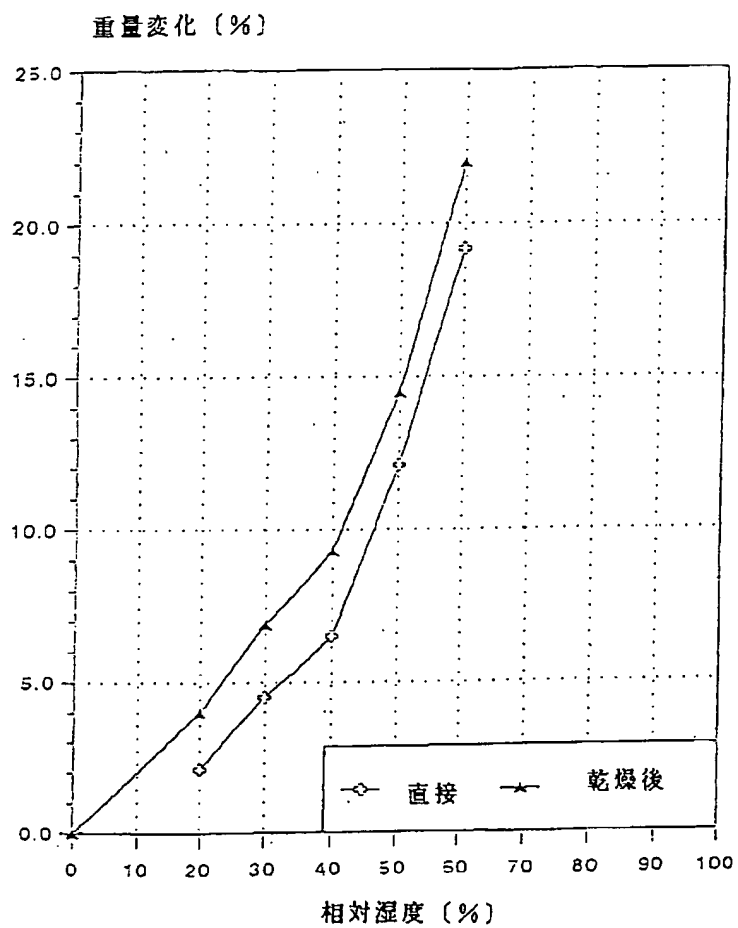
。

#### 産業上の利用可能性

上記したように、本発明の結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物は、上記した公知の凍結乾燥物と比較して吸湿性ではなく、保存安定性がかなりよい。したがって、結晶性タゾバクタムナトリウム-水和物は、 $\beta$ -ラクタム抗生物質と併用して  $\beta$ -ラクタマーゼ阻害剤として有用である。

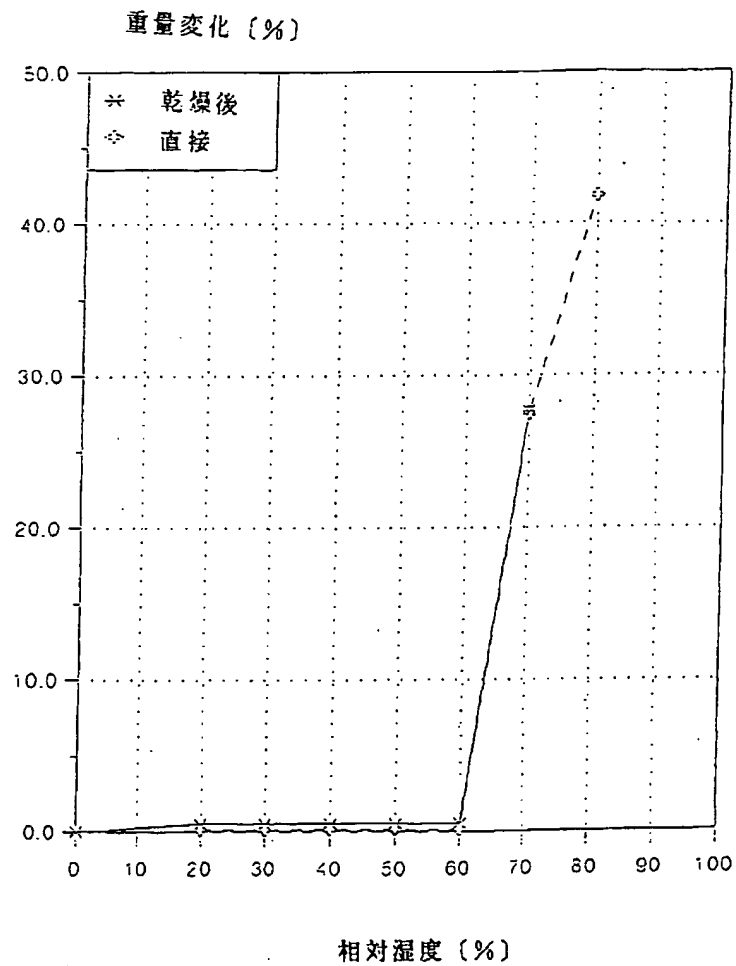
【図1】

タゾバクタムNa塩凍結乾燥物の吸着等温線 (22℃)



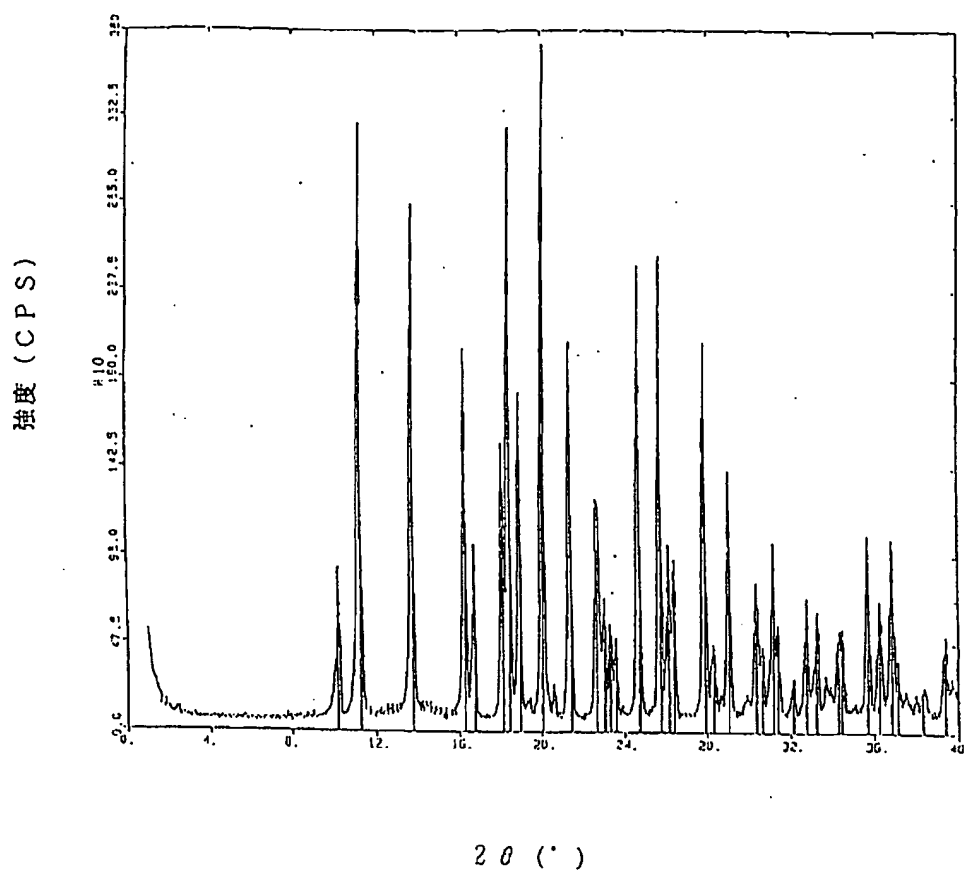
【図2】

結晶性タゾバクタムNa塩一水和物の吸着等温線 (22℃)



【図3-1】

結晶性タゾバクタムNa塩一水和物のX線回折図



【図3-2】

## 走査データ

No.	$2\theta$	d	相対 I (%)	最大 I	インテグ I	幅
1	10.201	8.6645	25.2	665.	3864.75	0.136
2	11.300	7.8242	86.8	2290.	16519.83	0.169
3	13.820	6.4026	78.2	2063.	13733.20	0.156
4	16.300	5.4336	57.4	1514.	10184.79	0.158
5	16.759	5.2858	28.1	743.	4429.26	0.140
6	18.141	4.8862	41.5	1096.	7140.80	0.153
7	18.459	4.8027	89.2	2355.	15620.33	0.156
8	18.979	4.6723	46.5	1227.	8882.84	0.170
9	20.061	4.4226	100.0	2639.	17900.20	0.159
10	21.439	4.1414	55.0	1451.	10217.94	0.165
11	22.679	3.9177	37.1	979.	8503.04	0.204
12	23.060	3.8538	18.8	497.	2898.12	0.137
13	23.341	3.8080	16.1	425.	2749.36	0.152
14	23.600	3.7668	13.7	362.	2051.66	0.133
15	24.739	3.5959	67.3	1776.	12319.30	0.163
16	25.779	3.4532	72.7	1918.	11995.60	0.147
17	26.180	3.4012	28.7	758.	4715.22	0.146
18	26.421	3.3707	25.7	679.	4261.59	0.147
19	27.919	3.1931	57.4	1514.	11184.21	0.173
20	28.340	3.1467	12.6	333.	3437.75	0.243
21	29.079	3.0683	39.8	1050.	7290.46	0.163
22	30.380	2.9398	22.4	592.	4301.54	0.171
23	30.640	2.9155	13.1	346.	2048.06	0.139
24	31.178	2.8664	28.6	755.	4686.16	0.146
25	31.399	2.8467	17.2	455.	2606.58	0.135
26	32.137	2.7830	8.2	218.	1603.78	0.173
27	32.779	2.7300	20.5	541.	3751.11	0.163
28	33.261	2.6915	19.1	503.	3562.67	0.166
29	34.299	2.6124	14.6	385.	2552.69	0.156
30	34.480	2.5991	16.1	424.	2592.66	0.144
31	35.680	2.5144	30.2	797.	5869.09	0.173
32	36.240	2.4768	20.4	537.	3974.05	0.174
33	36.819	2.4392	30.6	808.	5662.38	0.165
34	37.140	2.4188	11.7	309.	1724.79	0.131
35	38.320	2.3470	7.4	196.	1844.75	0.221
36	39.400	2.2851	14.4	380.	3142.37	0.194

I = 強度

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PC. JP 94/01855

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 C07D499/86 A61K31/43		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 097 446 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO. LTD.) 4 January 1984 cited in the application see claims 1,4,7,13 ---	1,13,14
A	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol.34, no.7, July 1991 pages 1944 - 1947 C.A. TOOMER ET AL. 'Structural Studies on Tazobactam' ---	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 12, no. 297 (C-519) 12 August 1988 & JP,A,63 066 187 (TAIHO YAKUJIN KOGYO KK) 24 March 1988 -----	1,13,14
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "d" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 December 1994		Date of making of the international search report 13. 01. 95
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5813 Patentlaan 2 NL - 2210 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040; Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hass, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP 94/01855

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claims 22 and 24 are directed to a method of treatment of (diagnostic method practised on) the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

## Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/JP 94/01855

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0097446	04-01-84	JP-C- 1719690	14-12-92
		JP-B- 4005034	30-01-92
		JP-A- 59148788	25-08-84
		JP-C- 1357660	13-01-87
		JP-A- 58225091	27-12-83
		JP-B- 61024396	10-06-86
		JP-B- 1005598	31-01-89
		JP-C- 1525861	30-10-89
		JP-A- 59118790	09-07-84
		AU-B- 541028	13-12-84
		AU-A- 1540383	05-01-84
		CA-A- 1218985	10-03-87
		US-A- 4562073	31-12-85
		CA-A- 1212939	21-10-86
		CA-C- 1222951	16-06-87
		US-A- 4529592	16-07-85



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**